

MODULARIO
LCA - 101

PCT/PTO 25 JUN 2004

Mod. C.E. - 1-4-7

PA/EP02/13473 X3

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 15 APR 2003

WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale

N.

MI2001 A 002827



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accleso processo verbale di deposito.

30 DIC. 2002

Roma, il

IL DIRIGENTE


Sig.ra E. MARINELLI

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI 2001A 00207

REG. A

NUMERO BREVETTO

DATA DI DEPOSITO 8/12/2001

DATA DI RILASCIO 8/12/2001

D. **Titolo** "Formulazioni adesive transdermiche di diclofenac sodico"

L. RIASSUNTO

Si descrive una formulazione adesiva transdermica comprendente una sospensione di diclofenac sodico in olio di ricino poliossidrilato idrogenato, un copolimero cationico di un estere C₁-C₄ alchilico di acido metacrillico con un estere di acido metacrillico con un alcol C₁-C₄ contenente un gruppo amminico secondario o terziari, uno o più agenti reticolanti per detto copolimero, un sistema apportatore di adesività oltre ad eventuali altri eccipienti.

M. DISEGNO

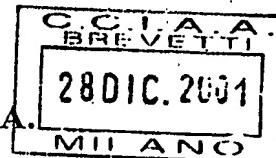


5706 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc "FORMULAZIONI ADESIVE TRANSDERMICHE DI DICLOFENAC SODICO"

a nome : 1. FIDIA FARMACEUTICI S.p.A.;

2. APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A.



con sede in : 1. Abano Terme (Padova); 2. Balerna (Svizzera)

* * * MI 2001A 002827

La presente invenzione ha per oggetto formulazioni adesive transdermiche di diclofenac sodico e cerotti contenenti tali formulazioni.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Sono note numerose formulazioni transdermiche in forma di cerotti adesivi in grado di rilasciare principi attivi di diversa natura. Questa via di somministrazione è particolarmente indicata per antiinfiammatori non steroidei, soprattutto quando siano richiesti trattamenti prolungati e localizzati in aree specifiche del corpo. La somministrazione transdermica consente una riduzione dei rischi di effetti collaterali, soprattutto a livello gastro-intestinale, che si riscontrano talvolta con questi farmaci.

Il Diclofenac è uno degli anti-infiammatori non steroidei più usati grazie alla sua marcata attività farmacologica.

Formulazioni transdermiche di diclofenac, in particolare del suo sale sodico, sono state descritte, ad esempio, in EP 524582, EP 582727, US 6193996, EP 209975, JP 6056660, WO 99/03461, US 4999379, EP 965626.

Alcune delle formulazioni descritte sono state sviluppate e sono disponibili in commercio.

La maggior parte delle formulazioni adesive note prevede la

solubilizzazione del sale di diclofenac in sistemi solventi quali alcoli, acqua, glicoli o loro miscele.

Uno svantaggio di tali formulazioni risiede nel fatto che si possono verificare disomogeneità nella distribuzione di principio attivo nella massa della formulazione adesiva a causa di possibili precipitazioni del farmaco dovute a germi di cristallizzazione eventualmente presenti nella formulazioni e/o a disomogeneità nella granulometria del farmaco stesso, prima della dissoluzione.

Si è ora trovato che è possibile formulare il diclofenac sodico in una composizione adesiva transdermica ricorrendo a una sospensione del farmaco in olio di ricino poliossaldrilato idrogenato. L'utilizzo di una sospensione consente di superare i problemi di stabilità e disomogeneità delle formulazioni note, pur garantendo una biodisponibilità almeno equivalente, se non superiore.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto una formulazione adesiva transdermica comprendente una sospensione di diclofenac sodico in olio di ricino poliossaldrilato idrogenato, un copolimero di amminoalchil metacrilato e di metacrilato, uno o più agenti reticolanti per detto copolimero, un sistema apportatore di adesività oltre ad eventuali altri eccipienti.

L'invenzione riguarda inoltre un cerotto transdermico costituito da un tessuto su cui viene distribuita detta formulazione e da uno strato protettivo.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La formulazione adesiva secondo l'invenzione è caratterizzata dal

fatto che l'ingrediente attivo è sospeso in olio di ricino poliossidrilato idrogenato. Quest'ultimo è presente in percentuali comprese tra il 5 e il 50% sul totale della formulazione, preferibilmente tra il 10 e il 30%.

Il polimero strutturale che costituisce la matrice della formulazione adesiva dell'invenzione è un copolimero cationico di un estere C₁-C₄ alchilico di acido metacrilico con un estere di acido metacrilico con un alcol C₁-C₄ contenente un gruppo amminico secondario o terziario, di peso molecolare medio compresa tra circa 80.000 e circa 500.000, preferibilmente tra circa 100.000 e circa 300.000.

E' preferito in particolare un copolimero a base di dimetilammino etilmelacrilato e esteri neutri dell'acido metacrilico, quali esteri metilici, etilici e butilici.

Tali copolimeri sono disponibili in commercio con i marchi "Eudragit E 100", "Eudragit E12.5", "Plastoid E 35L, M o H". Il copolimero strutturale può tipicamente costituire dal 10 al 30% circa in peso del totale della formulazione adesiva dopo essiccazione, preferibilmente dal 12 al 25%.

Oppunti agenti reticolanti per il copolimero cationico sono rappresentati da acidi policarbossilici, in particolare acidi di- o tri-carbossilici quali acido succinico, acido adipico e acidi grassi quali acido laurico, o loro miscele.

Gli agenti reticolanti possono essere contenuti in percentuali in peso variabili tra l'1 e il 20%, sempre sul totale della formulazione adesiva dopo essiccazione.

Le formulazioni dell'invenzione possono inoltre contenere agenti

acidificanti/tampónanti, conservanti, plastificanti.

L'uso di glicerina come plastificante e di acido citrico come acidificante è particolarmente preferito.

La formulazione è completata da un opportuno apportatore di adesività che è preferibilmente costituito da un copolimero di acido metacrilico con un estere C1-C4 di acido acrilico.

Le formulazioni adesive dell'invenzione vengono preparate miscelando acqua, i reticolanti e il copolimero cationico. Alla miscela riscaldata a 70-80°C e agitata per alcune ore, viene aggiunto il plastificante dopo raffreddamento a circa 55-65°C.

Si aggiunge quindi, alla stessa temperatura, una miscela di diclofenac sodico, olio di ricino poliossidrilato idrogenato, acidificante e acqua.

Dopo agitazione e raffreddamento, si aggiunge il polimero adesivizzante.

La formulazione così ottenuta, dopo agitazione e regolazione del pH a un valore compreso tra 6 e 7 circa, viene spalmata su un idoneo supporto, ad esempio carta siliconata, in modo da fornire una quantità di diclofenac sodico pari a circa 1mg/cm².

Si essicca quindi in corrente di aria a temperature comprese tra 40 e 120°C, e si accoppia quindi il supporto con un tessuto idoneo, quale un tessuto non tessuto di poliestere al 100%. Il cerotto così ottenuto viene quindi confezionato in buste impermeabili a gas e liquidi.



Si riportano di seguito, a titolo di esempio, le composizioni quantitative di alcune formulazioni secondo l'invenzione, espresse in percentuali in peso.

Formulazioni esemplificative

	A	B	C	D
Diclofenac sodico	17,7	17,7	17,7	17,7
Copolimeri acrilici	32,9	33,1	37,3	42,1
Acidi carbossilici	12,5	6,0	15,7	10,7
Glicerolo 30°Bè	8,3	6,8	6,4	11,6
Acido citrico	7,8	7,8	7,7	7,0
Olio ricino poliossalidrilato idrogenato	20,8	28,6	15,2	10,9

RIVENDICAZIONI

1. Una formulazione adesiva transdermica comprendente una sospensione di diclofenac sodico in olio di ricino poliossidrilato idrogenato, un copolimero cationico di un estere C₁-C₄ alchilico di acido metacrilico con un estere di acido metacrilico con un alcol C₁-C₄ contenente un gruppo amminico secondario o terziari, uno o più agenti reticolanti per detto copolimero, un sistema apportatore di adesività oltre ad eventuali altri eccipienti.
2. Una formulazione secondo la rivendicazione 1 in cui gli agenti reticolanti sono scelti fra acidi policarbossilici e acidi a lunga catena.
3. Una formulazione secondo la rivendicazione 2 in cui gli agenti reticolanti sono scelti fra acido adipico, acido laurico, acido succinico.
4. Una formulazione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti contenenti inoltre agenti acidificanti/tamponanti, conservanti, plastificanti.
5. Una formulazione secondo la rivendicazione 4 contenente glicerina come plastificante.
6. Una formulazione secondo la rivendicazione 4 contenente acidi citrico come acidificante.
7. Una formulazione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti contenente dal 5 al 50% in peso di olio di ricino poliossidrilato idrogenato.
8. Una formulazione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti contenente dal 10 al 30% in peso di olio di ricino poliossidrilato idrogenato.
9. Una formulazione secondo una qualunque delle rivendicazioni

precedenti in cui il copolimero cationico è un copolimero a base di dimetilammino etilmethacrilato e esteri neutri dell'acido metacrilico.

10. Una formulazione secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il sistema apportatore di adesività è costituito da un copolimero di acido metacrilico con un estere C₁-C₄ di acido acrilico.

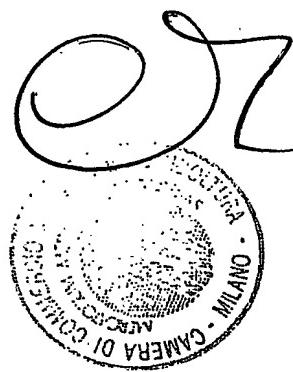
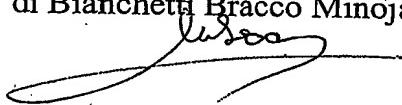
11. Un cerotto transdermico costituito da un tessuto su cui viene distribuita una formulazione delle rivendicazioni 1-10 e da un strato protettivo.

12. Un cerotto secondo la rivendicazione 11 in cui il tessuto è un tessuto non tessuto in poliestere al 100% e lo strato protettivo è carta siliconata.

13. Un cerotto secondo la rivendicazione 11 o 12 contenente 1 mg di diclofenac sodico per cm² di cerotto.

Milano, 28 dicembre 2001

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.